

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Oktober 2003 (30.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/088761 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A23J 7/00, A23P 1/04, A23L 1/00

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HIR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04031

(22) Internationales Anmelddatum: 17. April 2003 (17.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 102 17 555.1 19. April 2002 (19.04.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): DEGUSSA BIOACTIVES GMBH [DE/DE]; Lise-Meitner-Strasse 34, 85354 Freising (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PURPURA, Martin [DE/DE]; Büchelstrasse 12, 53227 Bonn (DE). CREMER, Dirk [DE/DE]; Ahornweg 32, 85406 Zolling (DE). JÄGER, Ralf [DE/DE]; Erdinger Strasse 31b, 85356 Freising (DE). THALHAMMER, Michaela [DE/DE]; Ortsstr. 32, 85354 Freising (DE).

(74) Anwälte: DEY, Michael usw.; WEICKMANN & WEICKMANN, Postfach 860 820, 81635 München (EP).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHYSIOLOGICALLY COMPATIBLE, PHOSPHOLIPID-CONTAINING, STABLE AND HARD MATRIX

(54) Bezeichnung: PHYSIOLOGISCH VERTRÄGLICHE, PHOSPHOLIPID-HALTIGE, STABILE UND HARTE MATRIX

(57) **Abstract:** The invention relates to a physiologically compatible, phospholipid-containing, stable and hard matrix, comprised of a supporting material and of a bioactive constituent, which has an overall diameter ranging from 0.1 to 5000 μm and which contains, as bioactive constituents, = 5 wt. %, with regard to the starting material, of acetone-insoluble phospholipid constituents that, in particular, are phosphatidylserine, phosphatidylcholine and the like, as well as lyso variants and/or derivatives thereof. This matrix together with a preferred supporting material comprised of carbohydrates and/or of proteins and, preferably, of additional bioactive substances provided in the form of ingredients such as amino acids, vitamins, trace elements and the like can have a liquid content and is used, in particular, in functional foods, special foods and food supplements.

(57) **Zusammenfassung:** Beansprucht wird eine physiologisch verträgliche, Phospholipid-haltige, stabile und harte Matrix bestehend aus einem Trägermaterial und einer bioaktiven Komponente, die einen Gesamtdurchmesser zwischen 0,1 und 5000 μm aufweist und die als bioaktive Komponente ≥ 5 Gew.-% bezogen auf das Ausgangsmaterial an Aceton-unlöslichen Phospholipid-Bestandteilen enthält, bei denen es sich insbesondere um Phosphatidylserin, Phosphatidylcholin und ähnliches, deren Lyso-Varianten und/oder Derivate handelt. Diese Matrix mit einem bevorzugten Trägermaterial aus Kohlenhydraten und/oder Proteinen und vorzugsweise weiteren bioaktiven Substanzen als Inhaltsstoffe, wie Aminosäuren, Vitaminen, Spurenelementen und ähnlichen, kann einen flüssigen Inhalt aufweisen und wird insbesondere in Funktionsnahrungsmitteln, Spezialnahrungsmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln verwendet.

WO 03/088761 A2

Physiologisch verträgliche, Phospholipid-haltige, stabile und harte Matrix

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine physiologisch verträgliche, Phospholipid-haltige, stabile und harte Matrix, insbesondere eine Mikrokapsel bestehend aus einem Trägermaterial und einer bioaktiven Komponente.

Bei der Substanzklasse der Phospholipide handelt es sich um sogenannte komplexe Lipide mit amphiphilen, also gleichzeitig lipophilen und hydrophilen Eigenschaften, was sie unter anderem zur Ausbildung von Lipid-Doppelschichten in wässrigen Medien befähigt.

Phospholipide (auch Phosphatide genannt) sind chemisch betrachtet Phosphodiester, bei denen die Phosphorsäure einerseits mit einem Sphingosin- oder Glyceridrest und andererseits mit Cholin, Ethanolamin, Serin, Inositol oder Glycerin verestert ist. Das Phosphatidylcholin ist auch als Lecithin bekannt und ist zugleich Namensgeber für eine große Gruppe spezieller Phospholipide, die Lecithine. Phosphatidylserin und Phosphatidylethanolamin werden auch als Kephaline bezeichnet.

Die ebenfalls zu dieser Gruppe gehörenden Lyso-Derivate entstehen durch hydrolytische Spaltung mittels spezifischer Phospholipasen.

Phospholipide sind typischerweise in Aceton nicht löslich, weshalb man sie auch als Aceton-unlösliche Phosphatide oder Aceton-unlösliche Stoffe bezeichnet. Lecithine sind Mischungen oder Fraktionen aus Phosphatiden, die mittels physikalischer Verfahren aus tierischen oder pflanzlichen Nahrungsmitteln gewonnen werden; Lecithine enthalten mindestens 60 % in Aceton unlöslicher Stoffe. Aufgrund dieses Merkmals können Lecithin-

- 2 -

haltige Produkte mit Hilfe des sogenannten Aceton-Löslichkeitstests auf deren tatsächlichen Phosphatid- oder Phospholipid-Gehalt geprüft werden.

5 Phospholipid-haltige Kapseln sind aus dem Stand der Technik hinlänglich bekannt und enthalten Phospholipide zumeist als Hüllsubstanz. Werden

Phospholipide in der Füllung, also im Kapselkern eingesetzt, so fungieren sie dort zumeist in geringen Anteilen als Formulierungs-Hilfsmittel mit meist lösungsvermittelnden Eigenschaften.

10 Aufgrund ihrer amphiphilen Eigenschaften dienen die Phospholipide auch als Hüllsubstanzen der bekannten Liposomen und Transfersomen. In diesem Zusammenhang werden sie vor allem aufgrund ihrer bioadhesiven Merkmale im Bereich der Schleimhautapplikationen eingesetzt, wobei sie insbesondere in die Nasen- und Mundhöhlen eingebracht werden.

15 In chemisch modifizierter Form werden Phospholipide aber auch als oberflächenaktive Formulierungshilfsmittel (Surfactants) verwendet.

20 Bekannt ist es auch, mittels Ultraschall Visikel herzustellen, die Phospholipide als Umhüllung tragen.

25 Spezielle Granulate mit Lecithinhüllen sind aus der japanischen Anmeldung JP 91 47 043 bekannt, sowie aus EP-A 493 441. Diese Granulate, die unter anderem Steroide als bioaktive Substanzen enthalten, werden als Futtermittel-Additive eingesetzt.

Lyso-Phospholipide werden gemäß WO 87/04347 als Lösungsvermittler für hydrophobe bioaktive Substanzen beschrieben.

30 In den internationalen Anmeldungen WO 99/16419 und 99/16421 sind lungengängige Darreichungsformen beschrieben, die als Träger für das Phosphatidylcholin organische Halogenverbindungen einsetzen.

5 Lecithin als bioaktiven Inhaltsstoff enthalten Weichgelatinekapseln, die sich als KAL® Lecithin im Handel befinden und die 1200 mg Sojalecithin enthalten. Um diese Menge Lecithin allerdings in einer Kapsel unterbringen zu können, müssen Kapselgrößen gewählt werden, die sich der Zentimeter-

grenze nähern und somit eine eingeschränkte Compliance bedingen.

10 Aus dem deutschen Patent DE 199 17 249 ist ein Verfahren zur Herstellung von Phosphatidylserin (PS), also einem Phospholipid, bekannt. In diesem Zusammenhang ist angegeben, dass das so erhaltene PS oder entsprechende PS-Produkte durch Einbetten in einem Hartfett in wässrigen Systemen stabilisiert werden kann. Die dort gemachten Angaben beschränken sich allerdings auf Weichgelatinekapseln, die das spezielle PS im Inhalt 15 aufweisen.

15 Für die vorliegende Erfindung hat sich deshalb aus dem Stand der Technik die Aufgabe gestellt, eine physiologisch verträgliche, Phospholipid-haltige stabile und feste Matrix bestehend aus einem Trägermaterial und einer bioaktiven Komponente bereitzustellen, die zum einen die Phospholipid-Anteile bezogen auf das Ausgangsmaterial in Anteilen enthält, die über die 20 bekannten Mengen hinausgehen, in denen Phospholipide als Umhüllung oder Formulierungs-Hilfsmittel eingesetzt werden, und die somit Phospholipid-Mengen enthalten, die beispielsweise der Nahrungsergänzung dienen können. Zum anderen soll die Matrix aber eine Größe aufweisen, die eine leichte und angenehme Einnahme erlaubt, die aber gleichzeitig ausreicht, 25 eine für eine physiologische Wirkung ausreichende Phospholipid-Menge aufzunehmen.

30 Gelöst wurde diese Aufgabe mit einer entsprechenden Matrix, die einen Gesamtdurchmesser zwischen 0,1 und 5000 µm aufweist und die als bioaktive Komponente ≥ 5 Gew.-%, vorzugsweise ≥ 10 Gew.-% und insbesondere ≥ 20 Gew.-% bezogen auf das Ausgangsmaterial an Aceton-unlöslichen Phospholipid-Bestandteilen enthält.

- 4 -

Überraschend hat sich mit dieser erfindungsgemäßen Matrix gezeigt, dass die Compliance entsprechend der Aufgabenstellung deutlich gesteigert werden kann, da die geringe Matrixgröße die Einnahme erleichtert und dabei vor allem das Schluckgefühl nicht negativ beeinflusst. Außerdem 5 können in der Matrix gemäß Erfindung Phospholipid-Mengen mit bioaktiver Wirkung untergebracht werden, die eine bessere Dosierung der Tagesmenge erlauben. Nicht zu erwarten war auch eine signifikant erhöhte 10 Stabilität der Matrix und vor allem der Phospholipid-Komponente gegenüber destruktiven Einflüssen wie Feuchtigkeit, Licht und Temperatur, also allgemein oxidativen und/oder hydrolytischen Einwirkungen. Des Weiteren ist 15 eine merklich gesteigerte Bioverfügbarkeit der mit der erfindungsgemäßen Matrix verabreichten Phospholipide festzustellen. Schließlich bietet die Matrix den Vorteil, dass sie in Abhängigkeit vom jeweiligen Herstellungsverfahren und im Hinblick auf die Optik, Haptik und den Geschmack in zahlreichen Varianten hergestellt werden kann. Diese Vorteile waren so 20 nicht vorherzusehen.

Der Ausdruck "Matrix" ist gemäß vorliegender Erfindung definiert als Gesamtheit aus Trägermaterial und bioaktiver Komponente, wobei die bioaktive Komponente im Trägermaterial homogen oder heterogen verteilt sein 25 kann oder das Trägermaterial die bioaktive Komponente wenigstens teilweise umhüllen kann; die bioaktive Komponente kann aber auch auf dem Trägermaterial aufgebracht sein. Dabei sind selbstverständlich auch Mischformen dieser Varianten möglich.

25 Die Bezeichnung "hart" definiert den Aggregatzustand der beanspruchten Matrix im Sinn von nicht weich und umfasst alle damit im Einklang stehenden und von der äußeren Form unabhängigen Zustände wie Pellets, Granulate, Hart-Kapseln usw. Weichgelatine-Kapseln fallen damit 30 ausdrücklich nicht unter diese Definition. Amorphe, plastische Erscheinungsformen von harter Konsistenz, erfüllen jedoch die Bedingungen einer harten Matrix.

- 5 -

Unter dem Begriff "bioaktiv" soll im Folgenden die Wirkung der Phospholipide in der Art verstanden werden, dass sie im lebenden Organismus während oder nach ihrer Freisetzung aus der Kapsel im Resorptionsbereich, auf dem Transportweg oder am Zielort eine biologische Wirkung entfalten,
5 was üblicherweise auf pharmazeutische Präparate im Human- und Veterinärbereich zutrifft.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird eine Matrix bevorzugt, die zwischen 5 und 90 Gew.-% und insbesondere zwischen 20 und 80 Gew.-% bezogen auf das Ausgangsmaterial an Aceton-unlöslichen Phospholipid-Bestandteilen enthält, wobei Anteile als besonders bevorzugt anzusehen sind, die zwischen 40 und 70 Gew.-% liegen. Phosphatidylserin, -cholin, -ethanolamin, -inosit, -glycerin, deren Lyso-Verbindungen und/oder deren Derivate sind bevorzugte Aceton-unlösliche Bestandteile im Sinne der vorliegenden Erfindung. Diese Verbindungen enthalten neben der Kopfgruppe (also z.B. Serin, Cholin, Inosit etc.) an den Position sn-1 bzw. sn-2 vorzugsweise jeweils einen Rest, der von einer an die Hydroxygruppen des Glycerins gebundenen C₂-C₃₀-Carbonsäure, insbesondere einer C₁₂-C₂₈-Carbonsäure stammt. Die Säurereste können linear oder verzweigt, gesättigt oder ein- oder mehrfach ungesättigt sein. Besonders bevorzugte Reste sind Reste, die durch die Bindung von Essigsäure, Buttersäure, Capronsäure, Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Arachinsäure, Behensäure, Lignocerinsäure, β -Linolensäure, Eicosapentaensäure, Eruca-säure, Nervonsäure, α - oder β -Eleostearinsäure oder Parinarsäure gebildet werden. Besonders bevorzugt sind Reste, die durch Bindung von Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, α -Linolensäure, Arachidonsäure oder Docosahexaensäure gebildet werden. Die an die beiden noch verfügbaren OH-Gruppen des Glycerins gebundenen Säurereste können dabei gleich oder unterschiedlich sein.
20
25
30
Des Weiteren haben sich insbesondere Sphingophospholipide und hieraus bevorzugt das Sphingomyelin und deren Derivate geeignet gezeigt.

- 6 -

Als "hartes" Trägermaterial haben sich (un-)modifizierte Kohlenhydrate und Proteine, hydrophobe Materialien wie Wachse, Triglyceride, Lipide und Polymere oder mineralische Komponenten wie Silikate und deren Mischungen als besonders geeignet gezeigt. Die Lipide können hydriert sein oder 5 eine spezielle Zusammensetzung aufweisen; bei den Polymeren kann es sich um pharmazeutische und/oder Lebensmittel-geeignete Polymere handeln. Zu erwähnen sind dabei vor allem Getreideprodukte von Mais, Weizen, Hafer, Reis usw., die als Flakes oder Extrudate typische harte Trägermaterialien darstellen.

10 Um den jeweiligen Matrixformen und Anwendungsfällen Rechnung tragen zu können, sieht die Erfindung vor, dass als Vertreter der Kohlenhydrate insbesondere Stärke(-Derivate), Mono- und Disaccharide sowie deren Zuckeralkohole, Glucosesirup, Dextrine und Hydrokolloide, wie z.B. Alginate, Pektine, Chitosan und Cellulose(-Derivate) eingesetzt werden. Als 15 besonders geeignete Vertreter der Proteine sind pflanzliche, tierische oder mikrobielle Eiweiße, wie z.B. Zein, Gluten, Gelatine, Kaseine, Molkeproteine, sowie Single-cell-Proteine, texturierte Proteine wie versponnenes oder extrudiertes (Soja-)Protein-Isolat oder Mischungen daraus anzusehen.

20 Die jeweiligen speziellen Vertreter können natürlich im Bedarfsfall um andere geeignete Trägermaterialien erweitert werden, wobei insbesondere als Kohlenhydrate Maltodextrine, Saccharose, Mono- und Disaccharide sowie deren Alkohole, modifizierte Stärken (z.B. Ester und Ether), Gum acacia, Xanthangum, Gum Arabicum, Carrageenan, Furcelleran, Agar, 25 Alginate, Tragant und Carboxymethylcellulose zu empfehlen sind.

An hydrophoben Materialien können ergänzend zu den bevorzugten Vertretern auch hydrierte pflanzliche Öle verwendet werden; aber auch natürliche Öle, wie Palmöl, Baumwollsamenöl, Sojabohnenöl, Maisöl, Palmkernöl, Babassuöl, Sonnenblumenöl und Färberdistelöl können verwendet 30 werden, die auch mit Bienenwachs, Erdöl-basiertem Paraffinwachs, Reis-

- 7 -

kleiewachs, Castorwachs, Cardellita-Wachs, Carnauba-Wachs, Schellack und mikrokristallinem Wachs gemischt sein können.

Als weitere Vertreter der Lipide empfehlen sich Tristearine, Stearinsäure 5 und Fette, wobei natürlich dem Stand der Technik entsprechend auch die Phospholipide selbst als Umhüllung oder deren Bestandteil gewählt werden können.

Ebenso breit wie der Anteilsbereich der bioaktiven Komponente, ist der 10 Bereich, den das Trägermaterial abdecken kann. Bewährt haben sich diesbezüglich Anteile von \leq 95 Gew.-% und insbesondere solche, die zwischen 30 und 80 Gew.-% bezogen auf das Gesamtmatrixgewicht liegen. Bevorzugt ist der Anteil an Trägermaterial in der Matrix von \geq 5 Gew.-%, 15 insbesondere \geq 10 Gew.-%, mehr bevorzugt \geq 20 Gew.-%, noch mehr bevorzugt \geq 40 Gew.-% und am meisten bevorzugt \geq 50 Gew.-% und bis zu 95 Gew.-%, insbesondere bis zu 90 Gew.-%, mehr bevorzugt bis zu 70 Gew.-% und noch mehr bevorzugt bis zu 60 Gew.-%. Auf diese Weise können die Mengen an Inhaltsstoff genau auf die Art des Trägermaterials bzw. auf den jeweiligen Anwendungszweck abgestimmt werden.

20 Im Vordergrund der vorliegenden Erfindung steht zwar die stabile und harte Matrix, die als bioaktive Komponente zumeist überwiegend Phospholipide enthält, doch kann die Matrix selbstverständlich auch weitere bioaktive Substanzen, wie Aminosäuren, Vitamine, Polyphenole, Kohlenhydrate, 25 Lipide, Spurenelemente und Mineralstoffe und deren geeignete Derivate enthalten. Hier kommen vor allem die essenziellen Aminosäuren in Frage, aber auch beispielsweise Kreatin und andere spezielle Aminosäuren wie z.B. Theanin und ihre Derivate; als Vertreter der Vitamine bieten sich vor allem die fettlöslichen an, wie die Vitamin E-Familie, die Tocotrienole, 30 Phytosterine und andere bioaktive Fettbegleitstoffe, sowie von den Phospholipiden abweichende Vertreter der Vitamin D-Reihe oder Vitamin C. Ebenfalls geeignet haben sich auch typische Fischöl-Lipide gezeigt, wie Docosahexaen-

- 8 -

und Eicosahexaen-Säure oder allgemein Omega-3-Fettsäuren in Triglycerid-Form, aber auch konjugierte Linolensäure. Diese weiteren bioaktiven Substanzen können dem Trägermaterial, der bioaktiven Komponente oder auch beiden zugesetzt werden.

5

Besonders geeignet als Trägermaterialien sind erfindungsgemäß Stoffe, welche die Ausprägung einer vollständigen Verkapselung ermöglichen sowie Stoffe, welche eine Matrix mit hoher Stabilität und niedriger Scherbeanspruchung bereitstellen.

10

Erfindungswesentlich ist für die beanspruchte Matrix unter anderem deren spezieller Durchmesser, der sie neben ihrem harten Zustand unter anderem von den bekannten größeren Weichgelatinekapseln unterscheidet.

15

Innerhalb des beanspruchten breiten Spektrums sind Durchmesser der Gesamtmatrix als bevorzugt anzusehen, die zwischen 10 µm und 1000 µm und insbesondere zwischen 50 und 500 µm liegen.

20

Die beanspruchte Matrix ist wie schon erwähnt nicht auf eine spezielle Form beschränkt und sie kann demzufolge sphärisch, rundlich oder unregelmäßig geformt sein. Als besonders geeignet haben sich allerdings kugelige oder linsenförmige Ausprägungsformen gezeigt, wobei natürlich auch alle anderen Formvarianten, wie Zylinder, Kissen, amorphe Zustände (z.B. Flakes) und ähnliches, je nach Anwendung in Frage kommen können, immer natürlich bestehend aus dem Trägermaterial und der bioaktiven Komponente.

25

Schließlich sieht die Erfindung bezüglich des Matrix-Inhalts vorzugsweise vor, dass dieser von flüssiger Konsistenz ist, was dann natürlich eine in der Regel starre und harte Umhüllung notwendig macht.

- 9 -

Als besonders gut geeignet gezeigt haben sich Matrix-Varianten in Form einer Mikrokapsel, was die vorliegende Erfindung ebenfalls berücksichtigt.

Neben der eigentlichen Matrix beansprucht die vorliegende Erfindung auch
5 deren Verwendung in Funktionsnahrungsmitteln (Functional Food), Spezial-
nahrungsmitteln (Special Food) und Nahrungsergänzungsmittel (Dietary
Supplements), wobei insbesondere die verzögerte Freisetzung der bioakti-
ven Komponente im Vordergrund steht. Die Retardwirkung schließt aller-
dings nicht aus, dass die komplette Matrix oder deren Bestandteile (Träger-
10 material, bioaktive Komponente) von den Magensaften angegriffen werden
können oder dass sie im GI-Trakt chemischen und/oder enzymatischen
Einflüssen unterliegen. Als bevorzugter Verwendungszweck für die be-
anspruchte Matrix ist die Vorbeugung erhöhter Serumcholesterin-Spiegel
15 und (a-)typischer Diabetes-Symptome sowie die Stärkung der mentalen
Fitness, der körperlichen Belastbarkeit und der körperlichen und geistigen
Leistungsfähigkeit vorgesehen.

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Matrix kommen alle geeigneten
Verfahren des Standes der Technik und deren ähnliche oder abgeleitete
20 Methoden in Frage, was die Vorteilhaftigkeit der Erfindung zusätzlich
unterstreicht.

Die beanspruchte Matrix stellt aufgrund ihrer speziellen, möglichen Merk-
male, wie beispielsweise Durchmesser, Umhüllung und Kapselkern, eine
25 besonders geeignete Darreichungsform dar, da sie in zahlreichen Erscheinungs-
und Geschmacksformen herstellbar ist und deshalb festen, halbfesten und
flüssigen Nahrungsmitteln ohne Probleme und bei hoher Eigenstabilität
zugesetzt werden kann.

30 Selbstverständlich ist als geeignete Darreichungsform die direkte orale
Einnahme anzusehen.

- 10 -

Die nachfolgenden Beispiele unterstreichen die Vorteile der physiologisch verträglichen Phospholipid-haltigen, stabilen und harten Matrix gemäß Erfindung.

5 Beispiele

Beispiel 1

Mikrokapsel mit 8 Gew.-% Phosphatidylserin

10 Mit Hilfe der bekannten „Sprüh-Technologie“ wurde eine 20 Gew.-%-ige Lösung Phosphatidylserin (LeciPS® 20F der Firma Degussa BioActives GmbH), bestehend aus einer Mischung von Triglyceriden, Phospholipiden und Glycolipiden, mit einem natürlichen, pflanzlichen Fett in einer Matrix verkapselt. Das natürliche, pflanzliche Fett war durch folgende Merkmale charakterisiert:

15 Schmelzpunkt ca. 55 °C, Peroxidzahl max. 2 meq O/kg, Säurezahl max. 1 mg KOH/g, Iodzahl max. 5 gl/100 g, Verseifungszahl 185-215 mg KOH/g, mehr als 94 % der natürlichen Säuren (ca. 33 % Palmitinsäure, ca. 60 % Stearinsäure) sind gesättigt.

20 Die so erhaltene kugelförmige Matrix in Form von Mikrokapseln wies einen durchschnittlichen Gesamtdurchmesser von 100 bis 250 µm und folgende inhaltliche Zusammensetzung auf:

25 8 Gew.-% Phosphatidylserin, 55 Gew.-% pflanzliches Fett und 37 Gew.-% einer Mischung aus Triglyceriden, Glycolipiden und weiteren Phospholipiden.

Stabilität der Phospholipide:

Die Tabelle 1 zeigt für das sehr hydrolyseempfindliche Phosphatidylserin, dass das Einbetten der Phospholipide in der erfindungsgemäßen Matrix unter anderem einen stabilisierenden Effekt gegenüber Hydrolyse bewirkt.

30

Beispiel 2

Mikrokapsel mit 14 Gew.-% Phosphatidylcholin

- 11 -

Mit Hilfe der bekannten „Sprüh-Technologie“ wurde eine 35 Gew.-%-ige Lösung von Phosphatidylcholin (Epikuron® 135F der Firma Degussa BioActives GmbH), bestehend aus einer Mischung von Triglyceriden, Phospholipiden und Glycolipiden, mit einem natürlichen, pflanzlichen Fett ver-
5 kapselt. Das natürliche, pflanzliche Fett war durch folgende Merkmale charakterisiert:

Schmelzpunkt ca. 55 °C, Peroxidzahl max. 2 meq O/kg, Säurezahl max. 1 mg KOH/g, Iodzahl max. 5 gl/100 g, Verseifungszahl 185-215 mg KOH/g, mehr als 94 % der natürlichen Säuren (ca. 33 % Palmitinsäure, ca. 60 %
10 Stearinsäure) sind gesättigt.

Die so erhaltene kugelförmige Matrix in Form von Mikrokapseln wies einen durchschnittlichen Gesamtdurchmesser von 100 bis 250 µm und folgende inhaltliche Zusammensetzung auf:

15 14 Gew.-% Phosphatidylcholin, 46 Gew.-% pflanzliches Fett und 40 Gew.-% einer Mischung aus Triglyceriden, Glycolipiden und weiteren Phospholipiden.

Stabilität der Phospholipide:

Die Tabelle 1 zeigt für das sehr hydrolyseempfindliche Phosphatidylcholin,
20 dass das Einbetten der Phospholipide in der erfindungsgemäßen Matrix unter anderem einen stabilisierenden Effekt gegenüber Hydrolyse bewirkt.

Beispiel 3

Mikrokapsel mit 50 Gew.-% Phosphatidylserin

25 Mit Hilfe der bekannten „Fluid-Bed-Technologie“ wurde ein 90 Gew.-%-iges Phosphatidylserin-Pulver in Form eines aus Sojabohnen angereicherten Lecithins (LeciPS® 90PN der Firma Degussa BioActives GmbH), mit einem natürlichen, pflanzlichen Fett in einer Matrix verkapselt. Das natürliche, pflanzliche Fett war durch folgende Merkmale charakterisiert:

Schmelzpunkt ca. 55 °C, Peroxidzahl max. 2 meq O/kg, Säurezahl max. 1 mg KOH/g, Iodzahl max. 5 gl/100 g, Verseifungszahl 185-215 mg KOH/g,

- 12 -

mehr als 94 % der natürlichen Säuren (ca. 33 % Palmitinsäure, ca. 60 % Stearinsäure) sind gesättigt.

Die so erhaltene kugelförmige Matrix in Form von Mikrokapseln wies einen
5 durchschnittlichen Gesamtdurchmesser von 100 bis 250 μm und folgende
inhaltliche Zusammensetzung auf:

5 Gew.-% Phosphatidylserin, 45 Gew.-% pflanzliches Fett und 5 Gew.-%
weiterer Phospholipide.

Stabilität der Phospholipide:

10 Die Tabelle 1 zeigt für das sehr hydrolyseempfindliche Phosphatidylserin,
dass das Einbetten der Phospholipide in der erfindungsgemäßen Matrix
unter anderem einen stabilisierenden Effekt gegenüber Hydrolyse bewirkt.

Tabelle 1

15 Als Vergleich diente das jeweilige phospholipidhaltige Lecithin (Beispiele 1
und 3: Phosphatidylserin; Beispiel 2: Phosphatidylcholin), das ohne Matrix
in wässriger Lösung (pH 3,5; T = 4 °C) gelagert wurde.

20 Die Erfindungsbeispiele wurden mit phospholipidhaltigen Mikrokapseln
(Beispiele 1 und 3: Phosphatidylserin; Beispiel 2: Phosphatidylcholin) durch-
geführt, wobei die Mikrokapseln als Beispiel für ein typisches Functional
Food in einem sauren Fruchtsaft (pH 3,5; T = 4 °C) gelagert wurden.

Beispiel	Produkt und Lagerbedingungen	Startwert [%]	Nach 6 Tagen [%]	Nach 12 Tagen [%]	Nach 7 Wochen [%]
1	Phosphatidylserin (Vergleich)	100	60	32	8
	Phosphatidylserin (Erfindung)	100	98	96	90
2	Phosphatidylcholin (Vergleich)	100	63	35	13
	Phosphatidylcholin (Erfindung)	100	98	95	91
3	Phosphatidylserin (Vergleich)	100	58	30	8
	Phosphatidylserin (Erfindung)	100	97	94	91

- 14 -

Ansprüche

1. Physiologisch verträgliche, Phospholipid-haltige, stabile und harte Matrix bestehend aus einem Trägermaterial und einer bioaktiven Komponente, dadurch gekennzeichnet, dass die Gesamtmatrix einen Gesamtdurchmesser zwischen 0,1 und 5000 μm aufweist und dass sie als bioaktive Komponente ≥ 5 Gew.-%, bezogen auf das Ausgangsmaterial an Aceton-unlöslichen Phospholipid-Bestandteilen enthält.
5
2. Matrix nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie zwischen 5 und 90 Gew.-%, insbesondere zwischen 20 und 80 Gew.-% und besonders bevorzugt zwischen 40 und 70 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Ausgangsmaterial, an Aceton-unlöslichen Phospholipid-Bestandteilen enthält.
10
3. Matrix nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Aceton-unlösliche Bestandteile (Lyo-)Phosphatidylserin, -cholin, -ethanolamin, -inosit, -glycerin und/oder deren Derivate, und/oder Sphingophospholipide, insbesondere Sphingomyelin, enthält.
15
4. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial (un-)modifizierte Kohlenhydrate und Proteine, hydrophobe Materialien wie Wachse, Triglyceride, Lipide und Polymere oder mineralische Komponenten wie Silikate und deren Mischungen enthält.
20
5. Matrix nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Kohlenhydraten um Stärke(-Derivate), Mono- und Disaccharide sowie deren Zuckeralkohole, Glucosesirup, Dextrine und Hydrokolloi-
25
- 30

- 15 -

de, wie z.B. Alginate, Pektine, Chitosan, und Cellulose(-Derivate) handelt.

6. Matrix nach einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Proteinen um pflanzliche, tierische oder mikrobielle Eiweiße, wie z.B. Zein, Gluten, Gelatine, Kaseine, Molkeproteine, Sojaprotein, sowie Single-cell-Proteine, texturierte Proteine oder Mischungen daraus handelt.
- 10 7. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial einen Anteil von \leq 95 Gew.-% und insbesondere zwischen 30 und 80 Gew.-% bezogen auf das Gesamt-matrixgewicht ausmacht.
- 15 8. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie weitere bioaktive Substanzen, wie Aminosäuren, Vitamine, Polyphenole, Kohlenhydrate, Lipide, Spurenelemente, Mineralstoffe und deren geeignete Derivate enthält.
- 20 9. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Gesamtmatrix einen Durchmesser zwischen 10 μm und 1000 μm und insbesondere zwischen 50 bis 500 μm , aufweist.
- 25 10. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie kugelig oder linsenförmig ist.
11. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen flüssigen Inhalt aufweist.
- 30 12. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Mikrokapsel vorliegt.

- 16 -

13. Verwendung der Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 12 in Funktionsnahrungsmitteln (Functional Food), Spezialnahrungsmitteln (Special Food) und Nahrungsergänzungsmitteln (Dietary Supplements), insbesondere mit verzögerter Freisetzung.

5

14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix zur Vorbeugung von erhöhten Serumcholesterin-Spiegeln und Diabetes-Symptomen, zur Stärkung der mentalen Fitness, der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit eingesetzt wird.

10

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Oktober 2003 (30.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2003/088761 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A23J 7/00, A23P 1/04, A23L 1/00, A61K 9/16 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/004031

(22) Internationales Anmeldedatum: 17. April 2003 (17.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 102 17 555.1 19. April 2002 (19.04.2002) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): DEGUSSA BIOACTIVES GMBH [DE/DE]; Lise-Meitner-Strasse 34, 85354 Freising (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): PURPURA, Martin [DE/DE]; Büchelstrasse 12, 53227 Bonn (DE). CREMER, Dirk [DE/DE]; Ahornweg 32, 85406 Zolling (DE). JÄGER, Ralf [DE/DE]; Erdinger Strasse 31b, 85356 Freising (DE). THALHAMMER, Michaela [DE/DE]; Ortsstr. 32, 85354 Freising (DE).

(74) Anwälte: DEY, Michael usw.; WEICKMANN & WEICKMANN, Postfach 860 820, 81635 München (EP).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

— *mit internationalem Recherchenbericht*

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 3. Juni 2004

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHYSIOLOGICALLY COMPATIBLE, PHOSPHOLIPID-CONTAINING, STABLE AND HARD MATRIX

(54) Bezeichnung: PHYSIOLOGISCH VERTRÄGLICHE, PHOSPHOLIPID-HALTIGE, STABILE UND HARTE MATRIX

(57) **Abstract:** The invention relates to a physiologically compatible, phospholipid-containing, stable and hard matrix, comprised of a supporting material and of a bioactive constituent, which has an overall diameter ranging from 0.1 to 5000 μm and which contains, as bioactive constituents, = 5 wt. %, with regard to the starting material, of acetone-insoluble phospholipid constituents that, in particular, are phosphatidylserine, phosphatidylcholine and the like, as well as lyso variants and/or derivatives thereof. This matrix together with a preferred supporting material comprised of carbohydrates and/or of proteins and, preferably, of additional bioactive substances provided in the form of ingredients such as amino acids, vitamins, trace elements and the like can have a liquid content and is used, in particular, in functional foods, special foods and food supplements.

(57) **Zusammenfassung:** Beansprucht wird eine physiologisch verträgliche, Phospholipid-haltige, stabile und harte Matrix bestehend aus einem Trägermaterial und einer bioaktiven Komponente, die einen Gesamtdurchmesser zwischen 0,1 und 5000 μm aufweist und die als bioaktive Komponente \geq 5 Gew.-% bezogen auf das Ausgangsmaterial an Aceton-unlöslichen Phospholipid-Bestandteilen enthält, bei denen es sich insbesondere um Phosphatidylserin, Phosphatidylcholin und ähnliches, deren Lyso-Varianten und/oder Derivate handelt. Diese Matrix mit einem bevorzugten Trägermaterial aus Kohlenhydraten und/oder Proteinen und vorzugsweise weiteren bioaktiven Substanzen als Inhaltsstoffe, wie Aminosäuren, Vitaminen, Spurenelementen und ähnlichen, kann einen flüssigen Inhalt aufweisen und wird insbesondere in Funktionsnahrungsmitteln, Spezialnahrungsmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln verwendet.

WO 2003/088761 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/04031

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	A23J7/00	A23P1/04	A23L1/00	A61K9/16
-------	----------	----------	----------	----------

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A23J A23P A23L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 62226 A (J P M E D LTD ;FRIEDMAN DORON I (IL)) 30 August 2001 (2001-08-30) page 19 -page 20; example 2 -----	1-14
X	EP 0 185 442 A (WARNER LAMBERT CO) 25 June 1986 (1986-06-25) column 5, line 19 - line 49 column 6, line 50 - line 54 column 15 -column 16; example 1 -----	1-14

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report
1 October 2003	29/10/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/04031

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0162226	A 30-08-2001	AU 3403101	A	03-09-2001
		EP 1265597	A2	18-12-2002
		WO 0162226	A2	30-08-2001
		US 2003021881	A1	30-01-2003
EP 0185442	A 25-06-1986	US 4597970	A	01-07-1986
		US 4752485	A	21-06-1988
		AU 592270	B2	04-01-1990
		AU 4739985	A	10-04-1986
		BR 8504814	A	22-07-1986
		CA 1251089	A1	14-03-1989
		DK 411685	A	06-04-1986
		EP 0185442	A2	25-06-1986
		ES 8608812	A1	16-12-1986
		FI 853537	A	06-04-1986
		GR 852262	A1	17-01-1986
		JP 61124345	A	12-06-1986
		NO 853544	A	07-04-1986
		US 4894233	A	16-01-1990
		US 4933183	A	12-06-1990
		US 4894234	A	16-01-1990
		ZA 8507100	A	30-04-1986
		AU 594929	B2	22-03-1990
		AU 4740085	A	10-04-1986
		AU 576630	B2	01-09-1988
		AU 4820985	A	08-05-1986
		BR 8504813	A	22-07-1986
		CA 1254513	A1	23-05-1989
		CA 1272134	A1	31-07-1990
		DK 411785	A	06-04-1986
		DK 453585	A	06-04-1986
		EP 0177368	A2	09-04-1986
		ES 8800595	A1	01-02-1988
		ES 8703740	A1	16-05-1987
		FI 853443	A, B	06-04-1986
		GR 852263	A1	17-01-1986
		JP 61124353	A	12-06-1986
		JP 61126015	A	13-06-1986
		NO 853892	A, B	07-04-1986
		NZ 213613	A	26-10-1990
		US 4804548	A	14-02-1989
		US 4828857	A	09-05-1989
		US 4935242	A	19-06-1990
		US 4929508	A	29-05-1990
		US 4797288	A	10-01-1989
		ZA 8507004	A	27-05-1987
		ZA 8507355	A	27-08-1986

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04031

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A23J7/00 A23P1/04 A23L1/00 A61K9/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A23J A23P A23L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 62226 A (J P M E D LTD ;FRIEDMAN DORON I (IL)) 30. August 2001 (2001-08-30) Seite 19 -Seite 20; Beispiel 2 ----	1-14
X	EP 0 185 442 A (WARNER LAMBERT CO) 25. Juni 1986 (1986-06-25) Spalte 5, Zeile 19 - Zeile 49 Spalte 6, Zeile 50 - Zeile 54 Spalte 15 -Spalte 16; Beispiel 1 ----	1-14

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die gezeigt ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
1. Oktober 2003	29/10/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Muller, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04031

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0162226	A	30-08-2001		AU 3403101 A		03-09-2001
				EP 1265597 A2		18-12-2002
				WO 0162226 A2		30-08-2001
				US 2003021881 A1		30-01-2003
EP 0185442	A	25-06-1986		US 4597970 A		01-07-1986
				US 4752485 A		21-06-1988
				AU 592270 B2		04-01-1990
				AU 4739985 A		10-04-1986
				BR 8504814 A		22-07-1986
				CA 1251089 A1		14-03-1989
				DK 411685 A		06-04-1986
				EP 0185442 A2		25-06-1986
				ES 8608812 A1		16-12-1986
				FI 853537 A		06-04-1986
				GR 852262 A1		17-01-1986
				JP 61124345 A		12-06-1986
				NO 853544 A		07-04-1986
				US 4894233 A		16-01-1990
				US 4933183 A		12-06-1990
				US 4894234 A		16-01-1990
				ZA 8507100 A		30-04-1986
				AU 594929 B2		22-03-1990
				AU 4740085 A		10-04-1986
				AU 576630 B2		01-09-1988
				AU 4820985 A		08-05-1986
				BR 8504813 A		22-07-1986
				CA 1254513 A1		23-05-1989
				CA 1272134 A1		31-07-1990
				DK 411785 A		06-04-1986
				DK 453585 A		06-04-1986
				EP 0177368 A2		09-04-1986
				ES 8800595 A1		01-02-1988
				ES 8703740 A1		16-05-1987
				FI 853443 A , B,		06-04-1986
				GR 852263 A1		17-01-1986
				JP 61124353 A		12-06-1986
				JP 61126015 A		13-06-1986
				NO 853892 A , B,		07-04-1986
				NZ 213613 A		26-10-1990
				US 4804548 A		14-02-1989
				US 4828857 A		09-05-1989
				US 4935242 A		19-06-1990
				US 4929508 A		29-05-1990
				US 4797288 A		10-01-1989
				ZA 8507004 A		27-05-1987
				ZA 8507355 A		27-08-1986